Aus dem Toxikologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Remmer

# Untersuchungen über den Abbau von Novaminsulfon in vivo bei Lebererkrankungen und bei Induktion der arzneimittelabbauenden Leberenzyme, sowie seine Beziehung zu Aktivitäten dieser Enzyme.

**Inaugural-Dissertation**
**zur Erlangung des Doktorgrades**
**der Medizin**

**dem Fachbereich Theoretische Medizin**
**der Eberhard-Karls-Universität**
**zu Tübingen**

**vorgelegt von**
**Wolfgang-Christian Reid**
**aus Neustadt/Holstein**

**1977**

Aus dem Toxikologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Remmer

# Untersuchungen über den Abbau von Novaminsulfon in vivo bei Lebererkrankungen und bei Induktion der arzneimittelabbauenden Leberenzyme, sowie seine Beziehung zu Aktivitäten dieser Enzyme.

**Inaugural-Dissertation**
**zur Erlangung des Doktorgrades**
**der Medizin**

**dem Fachbereich Theoretische Medizin**
**der Eberhard-Karls-Universität**
**zu Tübingen**

**vorgelegt von**
**Wolfgang-Christian Reid**
**aus Neustadt/Holstein**

**1977**

Dekan: Prof. Dr. R. Jacob
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Remmer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# Einleitung

Eine sehr wichtige Funktion der Leber besteht darin, den Organismus vor Vergiftungen zu schützen.Fortgesetzt dringen aus der Umwelt und besonders mit der Nahrung beträchtliche Mengen von Fremdstoffen,zum Beispiel giftige Gase,Farbstoffe und Konservierungsmittel in den menschlichen Körper ein.Außerdem führen wir uns selbst immer mehr Fremdstoffe in Form von Arzneimitteln zu.So steigt beispielsweise der Verbrauch von Analgetika und Psychopharmaka ständig an(Veröffentlichung des statistischen Bundesamtes,1971).

Solche Medikamente werden jedoch nur wirksam,wenn sie die Blut-Liquorschranke passieren können.Das bedeutet, daß sie lipoidlöslich sein müssen.Aber gerade diese lipoidlöslichen Medikamente können nicht in nennenswertem Umfang durch die Niere ausgeschieden werden,weil sie nach Filtration durch die Glomerula und Konzentration des Primärharnes in den Tubuli entsprechend ihrem Konzentrationsgefälle in das Blut zurückdiffundieren würden.So würden sie,täglich zugeführt,im Organismus kumulieren und die normale Zellfunktion stören,sobald ein bestimmter Spiegel im Serum erreicht ist.Durch die Umwandlung solcher Fremdstoffe in besser wasserlösliche Verbindungen im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle wird jedoch eine Ausscheidung durch die Nieren möglich.

Folgende Möglichkeiten der Umwandlung von Fremdstoffen sind bekannt:Die Reduktion von Azo-und Nitrogrup-

pen bei der Umwandlung von Chloramphenicol beispielsweise,die Hydrolyse von Estern und Säureamiden,etwa bei Procain,Lidocain und Atropin durch Esterasen,die Konjugation mit Glucuronsäure durch Transferasen und die Oxydation,die in Gegenwart des Enzyms Cytochrom P-450 in der Leberzelle in folgender Weise vor sich geht:

$$NADPH+H^+ + O:O + RCH_3 \xrightarrow[\text{Cytochrom P-450}]{\text{Flavinenzym}} NADP^+ + H_2O + RCH_2OH$$

(Estabrook u.a.,1968).Ein großer Teil der Fremdstoffe wird so oxydiert und auf diese Weise besser wasserlöslich gemacht entweder unverändert oder nach Kopplung an Glucuronsäure ausgeschieden.

Es sind zwei Möglichkeiten bekannt,den Abbau eines Arzneimittels zu bestimmen.Man kann die Ausscheidung dieses Medikaments in Urin oder Faeces oder die Plasmaeliminationsrate messen(in-vivo-Methode).Da aber die oben erwähnten Leberenzyme unspezifisch fast alle Fremdstoffe metabolisieren,kann man,indem man die Aktivität dieser Enzyme bestimmt,Rückschlüsse auf den Abbau der Fremdstoffe ziehen(in-vitro-Methode).

Es gibt zahlreiche Untersuchungen über den Arzneistoffwechsel beim Menschen.Brodie u.Axelrod(1950)beschrieben eine Methode,die Metaboliten des Pyramidon im Urin zu untersuchen.In der Folgezeit wurde dieser Test gern dazu benutzt,die Wirkung eines Medikaments auf den Abbau eines anderen zu studieren.Liebenschütz(1964)untersuchte die Ausscheidung der Pyramidonmetaboliten bei Personen mit Schlafmittelintoxikation und fand,daß bei Patienten, die mit Psychopharmaka behandelt wurden,der Stoffwechsel des Pyramidons signifikant beschleunigt war.Diese Pati-

enten zeigten Ausscheidungswerte der Pyramidonmetaboliten,die um 25o% erhöht waren.Vesell u.a.(1971)erkannten,daß die Fähigkeit,Arzneimittel zu metabolisieren, offenbar eher genetisch bedingt als durch Umweltbedingungen erworben ist.Er verglich die Phenylbutazon-und die Antipyrineliminierung aus dem Plasma bei ein-und zweieiigen Zwillingen miteinander.Untersuchungen über die Antipyrinhalbwertzeit bei Applikation von Äthanol ergaben eine leichte Beschleunigung der Plasmaelimination(Vesell,1971).

Die Verabreichung bestimmter Medikamente bewirkt bei Versuchstieren eine verstärkte Metabolisierungsrate nicht nur des angewandten Medikaments,sondern auch anderer Fremdstoffe(Remmer,1958;Honjo,1969).Die Ursache dafür ist in einer Vermehrung des Cytochrom P-45o-Gehalts und der Aktivität der NADPH-Cytochrom-P-45o-Reduktase zu suchen. Da diese Enzyme in der Leber lokalisiert sind,erhebt sich die Frage,inwieweit eine Schädigung des Leberparenchyms den Arzneimittelstoffwechsel beeinflussen könnte. Held u.a.(197o) fanden eine leichte Verlängerung der Plasmahalbwertzeit von Pentobarbital bei Patienten mit Lebercirrhose,während Patienten mit leichteren Leberschäden(Hepatitis,Echinococcose)keine signifikante Verlängerung der Pentobarbitalhalbwertzeit aufwiesen.Wagner(197o)fand hingegen schon bei Personen mit mittelschwerer Hepatitis eine Zunahme der Aminophenazonhalbwertzeit.

Zur Aufklärung des Arzneimittelstoffwechsels **in vitro** trugen Axelrod u.Brodie(1955)bei,indem sie ein Enzymsystem in der Leber entdeckten,von dem sie annahmen,daß es

eine sehr wichtige Rolle im Abbau von Arzneimitteln spielt.Conney u.a.(1960)stellten fest,daß bei luminalbehandelten jungen Ratten das Lebergewicht und die Proteine der Mikrosomenfraktion der Leber(s.Diskussion) zunahmen und führten diese Tatsache auf eine Enzymvermehrung in der Leber zurück.Fouts(1963)untersuchte die mikrosomalen Enzyme bei neugeborenen und fetalen Kaninchen,hungernden Mäusen,Kaninchen mit Stauungsikterus und alloxangefütterten Ratten-Alloxan ist ein Lebergift- und fand,daß die mikrosomale Metabolisierungsaktivität bei diesen Tieren gering war.Daraus schloß man,daß dieses Enzymsystem erst im Laufe der ersten Lebenswochen sich entwickelt und Leberschädigungen den Arzneimittelstoffwechsel beeinflussen können.

Danach wurden Tiere unter Bedingungen untersucht,bei denen der Arzneimittelstoffwechsel und die Enzymaktivitäten größer als normal waren.Soche Aktivitätssteigerungen können von vielen Arzneimitteln hervorgerufen werden(Remmer,1972).Es war beobachtet worden(Remmer,1958), daß bereits 12 Stunden nach ein- oder mehrmaliger Luminalgabe die in vitro Demethylierung von Monomethylaminoantipyrin sowie die in vitro und in vivo Oxydation von Evipan deutlich gesteigert waren.Nelson u.a.(1971)korrelierten den Gehalt an Cytochrom P-450 und einige Enzymaktivitäten mit der Aminopyrindemethylierung in vitro.und erhielten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Aktivität der NADPH-Cytochrom-C-Reduktase und der Demethylierung von Aminopyrin.

Aus diesen Tatsachen folgerte man,daß die mikrosomalen Leberenzyme eine zentrale Rolle im Arzneimittelstoffwechsel spielen.Man begann,den Abbau der Arzneimittel in vivo und die Aktivität der mikrosomalen Enzyme gegenüberzustellen.Honjo u.Netter(1969)berichteten über die Hemmung der O-Demethylierung von p-Nitroanisol in vitro in Gegenwart von Disulfiram und verglichen damit die Hemmung der Antipyrindemethylierung in vivo durch dasselbe Agens,allerdings an verschiedenen Tierspezies. Darby(1972)untersuchte den Abbau von Tolbutamid bei Hunden in vivo und in vitro,fand jedoch keine Korrelation. Doch diesen Autoren war es noch nicht möglich,eine Korrelation an menschlichen Individuen anzustellen,da man für die Bestimmung der Aktivitäten der Leberenzyme zu viel Lebergewebe brauchte.Um jedoch eine möglichst genaue Aussage über den Arzneimittelstoffwechsel bei Menschen machen zu können,müßte man den Metabolismus eines Medikaments und die Aktivität der mikrosomalen Enzyme an derselben Person bestimmen und vergleichen.

Es ist nun eine Methode entwickelt worden,die es ermöglicht,aus sehr geringen Mengen Leber den Gehalt und die Aktivität der mikrosomalen Enzyme zu messen(Schoene u. a.,1971).Somit war es möglich,die in vivo bestimmte Metabolisierung eines Arzneimittels mit den Aktivitäten der Cytochrom-C-Reduktase,der p-Nitroanisoldemethylierung und dem Gehalt an Cytochrom P-450 zu korrelieren.

Es wurde die Ausscheidung von Novalgin$^{R}$ bei verschiedenen Stadien der Leberschädigung bestimmt.Außerdem

wurde die Metabolisierung von Novalgin$^{R}$ bei Personen untersucht,die Rifampicin erhielten,ein Antibiotikum, von dem bekannt ist,daß es die Aktivität der Leberenzyme Steigert(induziert)(Jezequel u.a.,1971).

## Methodik

Die Untersuchungen über die Metabolisierung eines Arzneimittels bei verschiedenen Graden der Leberschädigung wurde an Patienten der medizinischen Universitätsklinik Tübingen vorgenommen.Um einen Vergleich mit der Aktivität der Fremdstoffe abbauenden mikrosomalen Enzyme ziehen zu können,wurden auch Patienten dem Ausscheidungstest unterzogen,an denen vorher aus diagnostischen Gründen eine Leberpunktion vorgenommen worden war.

Als zu untersuchendes Medikament wurde das Novaminsulfon gewählt,ein Stoff,der dem Pyramidon sehr nah verwandt ist.Es wurde Novalgin$^{R}$ in der Dosierung 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert,nachdem vorher ein Urinleerwert abgenommen worden war.Zur Verbesserung der Diurese mußten die Patienten innerhalb von 3 Stunden 1 Liter Tee trinken und insgesamt 6 Stunden ihren Urin sammeln.Eine Portion des Urins wurde dann bis zur Bestimmung eingefroren.

In den Urinproben wurde später nach der von Brodie u.Axelrod(1950)angegebenen Methode der Gehalt von freiem und acetyliertem Aminoantipyrin bestimmt.Das Prin-

zip der Methode beruht auf einer Extraktion des freien und des acetylierten Aminoantipyrin zunächst in eine organische und anschließend in eine salzsaure Lösung.In dieser wird das acetylierte Aminoantipyrin hydrolysiert und dann das gesamte Aminoantipyrin in alkalischer Lösung diazotiert.Die Extraktion wird notwendig,um eine Störung der Diazoreakrion durch Urinfarbstoffe zu verhindern.

Zunächst warden die Urinproben verdünnt.1 ml des verdünnten Urins wurden durch 2 ml Phosphatpuffer neutralisiert..Dann wird der Urin mit 2o ml Chloroform mit 1,5% Isoamylalkohol extrahiert.15 ml der Chloroformphase werden verdampft.Der Rückstand wird mit 7 ml o,5n HCl versetzt und im siedenden Wasserbad hydrolysiert. 5 ml der salzsauren Lösung werden mit o,5 ml Natriumnitritlösung,o,5%,vermischt.Um Nebenreaktionen zu vermeiden,läßt man diese Lösung 1o Minuten im Kühlschrank stehen.Danach wirde o,5 ml 1 % Ammoniumsulfat hinzugefügt,um den Überschuß an $HNO_2$ zu beseitigen,der freigesetzte Stickstoff wird durch kräftiges.mehrmaliges Schütteln ausgetrieben.Anschließend werden o,1 ml a-Naphthol, 5 % in Äthanol,zugegeben,sowie 1 ml 4n NaOH,da die Kupplung des Naphthols nur im alkalischen Milieu unter Gelbfärbung auftritt.Nach weiteren 5 Minuten werden die Proben im Zeiss-Photometer bei 49o nm gegen aqua dest. gemessen.

Bestimmung des freien 4-Aminoantipyrin:

1 ml des verdünnten Urins wird,wie vorher beschrieben, behandelt und mit 2o ml Chloroform extrahiert.15 ml der

Fig.1:

Eichkurve Gesamt-4-Aminoantipyrin

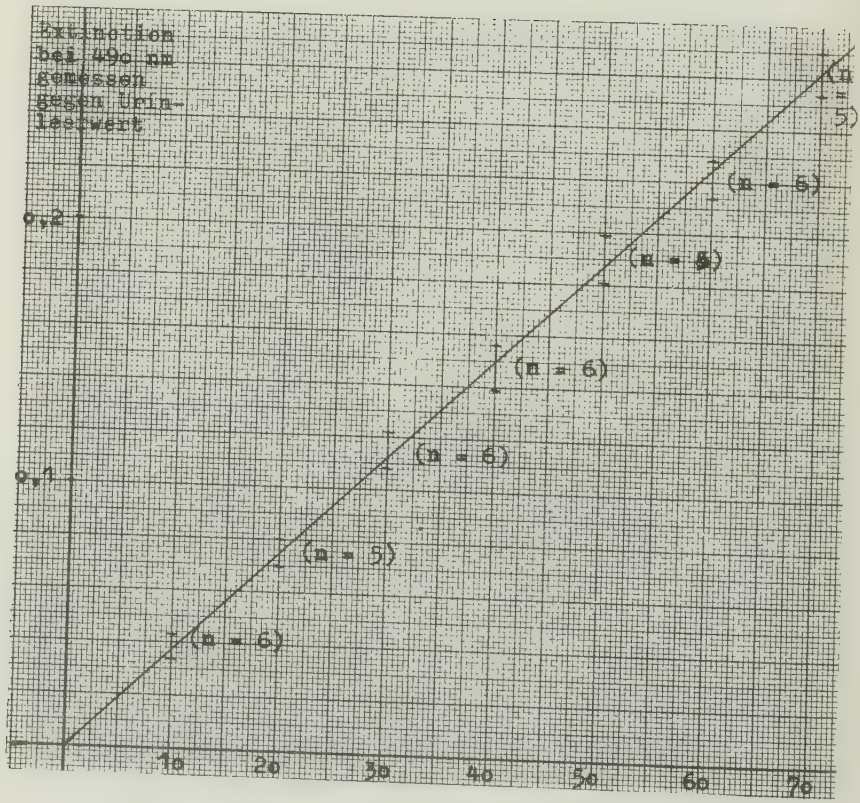
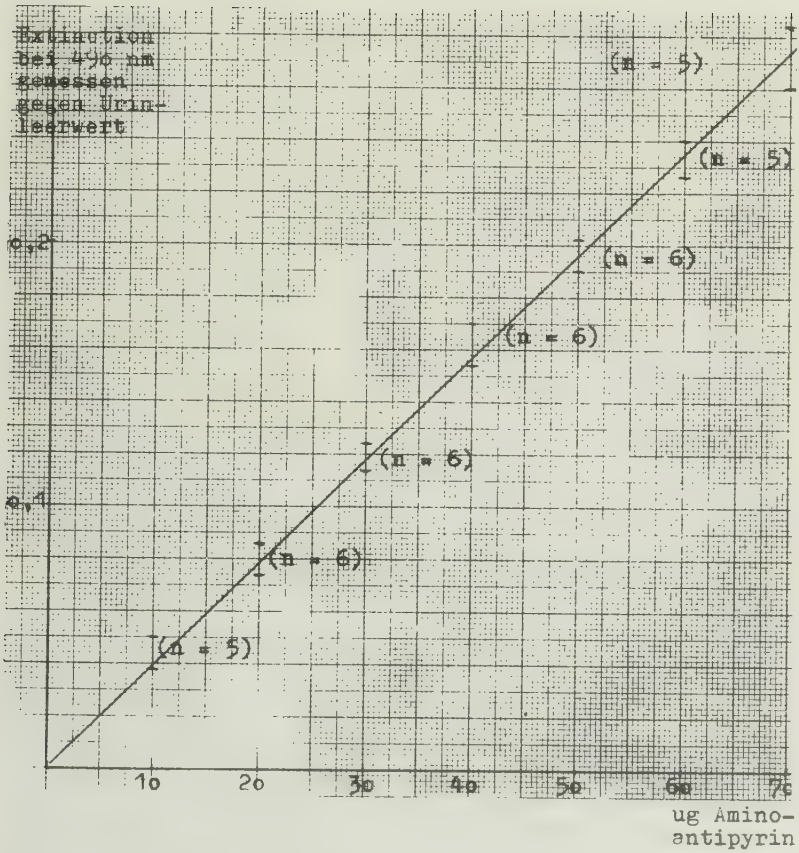


Fig.2:

Eichkurve 4-Aminoantipyrin



Chloroformlösung werden mit 7 ml o,5 n HCl versetzt und gemischt.Nach Zentrifugieren wird der salzsaure Überstand abpipettiert und wie oben beschrieben diazotiert und mit a-Naphthol im Alkalischen gekoppelt und im Zeiss-Photometer gemessen.

Bei jeder Versuchsreihe wurde zur Kontrolle ein äquimolarer Wert von 4-Aminantipyrin oder N-acetyl-4-aminoantipyrin gleich behandelt und gemessen.Das Lambert-Beer'sche Gesetz ist unter diesen Umständen gültig.

Es erschien nicht sinnvoll,die Ausscheidungsraten bei den möglichen individuellen Schwankungen und bei möglichen Fehlern der Probanden beim Sammeln des Urins absolut zu betrachten.Daher wurde als Methode,die Nierenleistung in die Ausscheidung miteinzubeziehen,das in 6 Stunden ausgeschiedene Gesamtaminoantipyrin auf Gramm Kreatinin,ebenfalls in 6 Stunden ausgeschieden,bezogen. Die Kreatininbestimmung wurde in der medizinischen Universitätsklinik aus den selben Urinproben vollzogen.Da die Dosierung der Novaminsulfongabe gewichtsabhängig war,wurde auch das Körpergewicht der Patienten in Beziehung zur Ausscheidungsrate des Gesamtaminoantipyrin gebracht.

An Leberpunktaten einiger dieser Patienten haben Schoene u.Fleischmann in vitro den Gehalt von Cytochrom P-450, die Enzymaktivität der Cytochrom-C-Reduktase und die Demethylierung von p-Nitroanisol bestimmt.Diese Ergebnisse wurden mit der Ausscheidung an Aminoantipyrin in Korrelation gebracht,um einen Vergleich des Stoffwechsels in vivo und in vitro anstellen zu können.Diese Korrelation

konnte bei 12 der untersuchten Fälle vorgenommen werden.

Beispiel der Signifikanzberechnung einer Korrelation:

X-Achse:Cytochrom-C-Reduktase(u.Mol/g x min.)

Y-Achse:mg 4-Aminoantipyrin/g Kreatinin (s.Fig.5)

n = 13

$x_m$=4.784 $y_m$= 122.307

Sx= 115.157 Sy= 35804.803

s2x=9.596 $s^2y$= 2983.733

sx =3.097 (Abweichung) sy = 54.623 (Abweichung)

S xy = 1969.962

s xy = 164.163

r 2 = 0.941

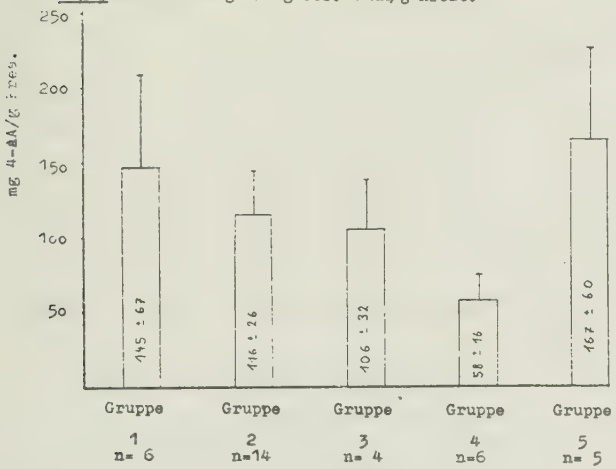
1-r 2 = 0.059

r = 0.970 (Signifikanzkoeffizient)

Bei 6 Mitarbeitern des Toxikologischen Instituts der Universität Tübingen wurde die Ausscheidung der Novalgin-metaboliten bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin bestimmt.Die Versuchspersonen bekamen 6 Tage lang 600 mg Rifa$^R$ oral verabreicht.Zur Kontrolle wurden zwei Novalgintests vor der Rifabehandlung durchgeführt.Ein Test folgte während der Behandlung,dann einer einen Tag nach Absetzen.Nach 2 bzw.3 Tagen wurde ein weiterer Test durchgeführt,schließlich wurde noch einmal nach längerer Zeit die Aminoantipyrinausscheidung bestimmt,als damit zu rechnen war,daß jede Wirkung von Rifampicin auf Leberenzyme und Arzneimittelabbau abgeklungen war.

4)erhöht war.Dagegen zeigten Patienten mit schwerstem Leberschaden,stärkergradiger Cholestase oder Serumalbuminerniedrigung sehr nierige Werte um 4o mg/g.

Fig.3:Ausscheidung in mg Ges.-4-AA/g Kreat.




Die Ausscheidung der Novaminsulfonmetaboliten bezogen auf das Körpergewicht der Patienten schwankt zwischen o,35 und 1,53 mg/kg Körpergewicht.Hier liegt der Mittelwert der Gruppen 1-3(Normalausscheider)bei o,67 mg/kg. Auch hier differieren die Gruppen 5(Rifampicinbehandelte) und 4(Lebergeschädigte)mit o,81(Gruppe 5)und o.46 mg/kg (Gruppe 4) in ihrem Mittelwert deutlich von der Gruppe der Normalausscheider.

Ähnlich sehen die Ergebnisse aus,wenn man die 6-Stunden-Ausscheidung betrachtet.Bei gemessenen Werten zwischen 12 und 82 mg in 6 Stunden liegt der Mittelwert der Gruppen der Normalausscheider bei 5o mg.Bei der Gruppe 4 wurde der Mittelwert bei 27 mg ermittelt,während sich bei

der Gruppe 5 die Werte nicht eindeutig einordnen lassen und einzeln betrachtet werden müssen(s.Diskussion).

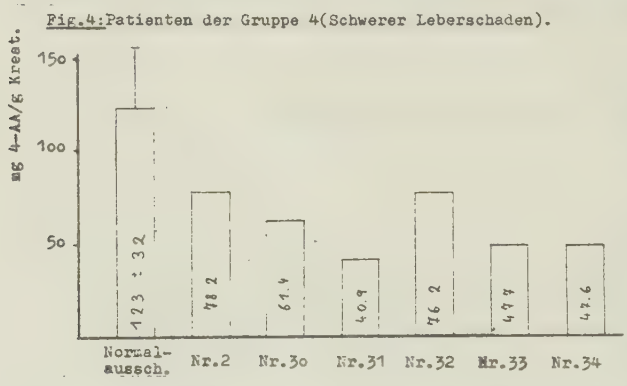



Fig.4:Patienten der Gruppe 4(Schwerer Leberschaden).

In Fig.4 sind die Patienten der Gruppe 4 noch einmal in der Übersicht gezeigt.

Zur Korrelierung der Ausscheidung von 4-Aminoantipyrin mit der Aktivität der Cytochrom-C-Reduktase, der p-Nitroanisol-Demethylierung und dem Gehalt an Cytochrom P-450 wurden die Patienten Nr.1-12 herangezogen. Tab.1 zeigt die korrelierten Werte.

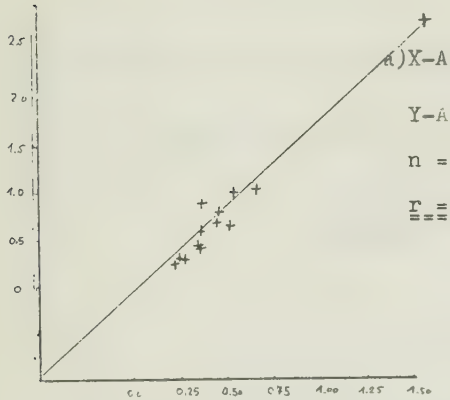
Tab.1

korrelation Aminoantipyrinausscheidung mit Aktivitäten arzneimittelabbauender Enzyme.

| Pat. Nr. | mg 4-AA/ 6 Std. | mg 4-AA/ g Kreat. | mg 4-AA/ g Körper-gewicht | Cyt.-C-Reduktase nMol/g·min | P-450 nMol/g Lb | p-NA-Dem. nMol/g·min |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 53.5 | 111.0 | 0.74 | 5.4 | 4.3 | 37.8 |
| 2 | 12.5 | 78.2 | 0.37 | 2.8 | --- | 30.3 |
| 3 | 61.0 | 104.9 | 0.92 | 3.7 | 6.1 | ---- |
| 4a | 34.2 | 126.5 | 0.63 | 4.5 | 14.3 | 27.3 |
| 4b | 82.5 | 282.0 | 1.53 | 14.2 | 33.9 | 123.0 |
| 5 | 53.0 | 135.9 | 0.76 | 3.7 | 9.2 | 59.1 |
| 6 | 39.0 | 114.8 | 0.51 | 4.4 | 3.0 | ---- |
| 7 | 37.5 | 92.1 | 0.51 | 3.4 | 12.9 | ---- |
| 8 | 49.0 | 79.1 | 0.62 | 2.4 | 2.3 | ---- |
| 9 | 62.0 | 148.0 | 1.09 | 5.4 | 9.8 | 80.0 |
| 10 | 29.7 | 74.2 | 0.62 | 2.2 | --- | 38.4 |
| 11 | 70.1 | 152.2 | 0.95 | 6.6 | --- | 74.3 |
| 12 | 37.0 | 91.5 | 0.53 | 3.5 | 7.5 | 31.9 |

Fig.5:

Korrelation Cytochrom-C-Reduktase mit der Ausscheidung von Gesamt-4-aminoantipyrin.

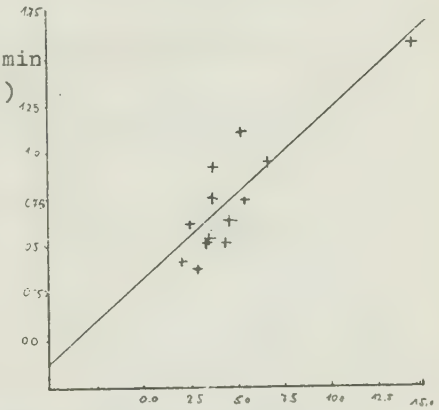


a)X-Achse:Cyt.-C-Red(uMol/g·min x $10^{1}$)

Y-Achse:4-AA(mg/g Kr. x $10^{2}$)

n = 13

r = 0.970

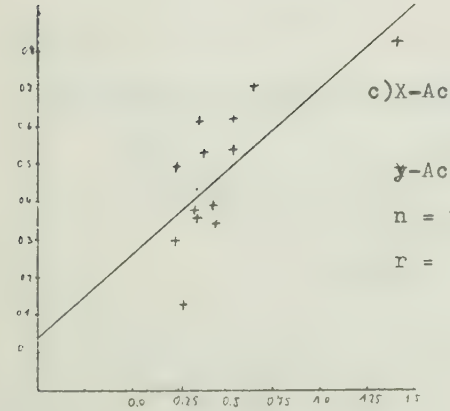


b)X-Achse:Cyt.-C-Red.(uMol/g·min x $10^{1}$)

Y-Achse:4-AA(mg/g Kgew.)

n = 13

r = 0.859



c)X-Achse:Cytochrom-C-Red. (uMol/g·min x $10^{1}$)

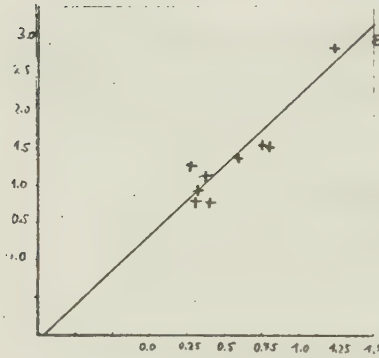
Y-Achse:4-AA(mg/6 h)

n = 13

r = 0.736

Fig.6:

Korrelation para-Nitroanisoldemethylierung mit der Ausscheidung von Gesamt-4-aminoantipyrin.



a) X-Achse: p-NA-Dem. (nMol/g·min x $1o^2$)

Y-Achse: 4-AA (mg/g Kr. x $1o^2$)

n = 9

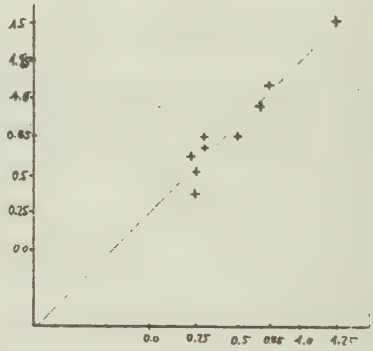
r = o.921

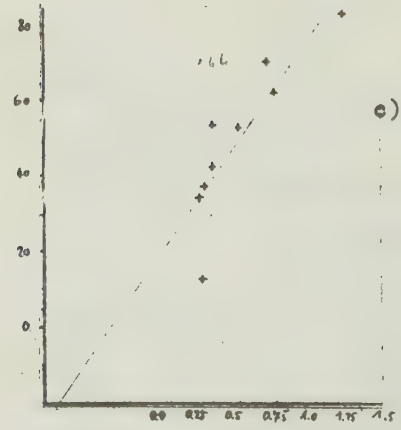
b) X-Achse: p-NA-Dem. (nMol/g·min x $1o^2$)

Y-Achse: 4-AA (mg/kg Kgew.)

n = 9

r = o.961





c) X-Achse: p-NA-Dem. (nMol/g·min x $1o^2$)

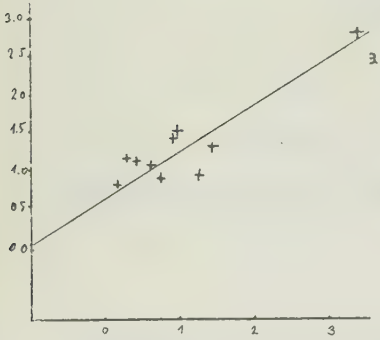
Y-Achse: 4-AA (mg/6 h)

n = 9

r = o.872

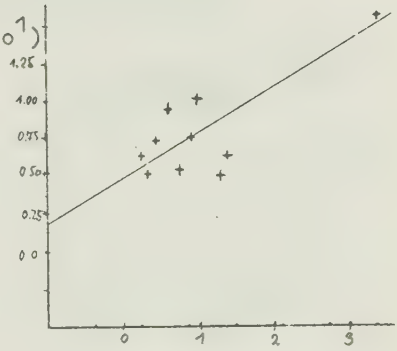
Fig.7:

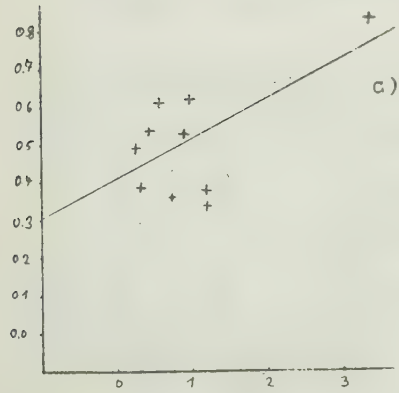
Korrelation Cytochrom P-450-Gehalt mit der Ausscheidung von Gesamt-4-aminoantipyrin.




a)X-Achse:P-450(nMol/g Lb x $10^1$)
Y-Achse:4-AA(mg/g Kreat.x $10^2$)
n = 10
r = 0.898

b)X-Achse:P-450(nMol/g Lb x $10^1$)
Y-Achse:4-AA(mg/kg Kgew.)
n = 10
r = 0.745

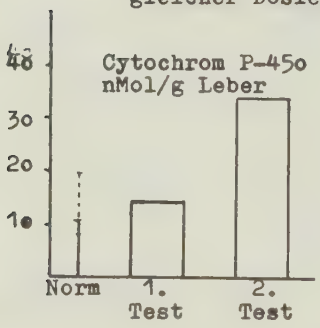


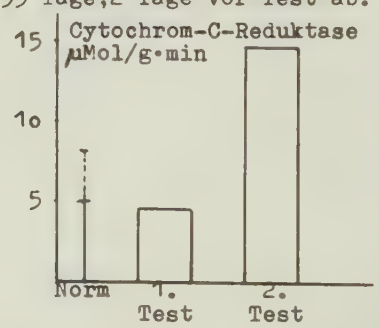



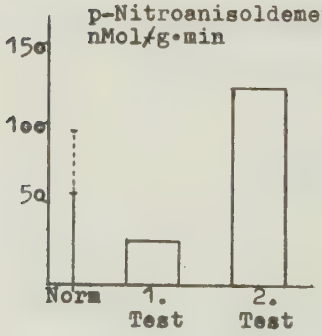

c)X-Achse:P-450(nMol/g Lb x $10^1$)
Y-Achse:4-AA(mg/6 h)
n = 10
r = 0.582

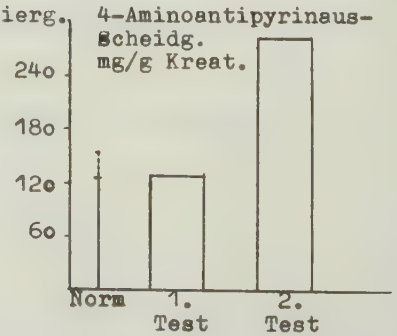
Da bei einer Patientin der Novalgintest am Anfang der Behandlung mit Rifampicin und nach längerer Therapie durchgeführt werden konnte,gleichzeitig aber auch Leberpunktionen vorgenommen wurden,so daß hier ein hinreichender Vergleich zwischen in vivo und in vitro Metabolisierung zu ziehen war,soll dieser Fall gesondert betrachtet werden(Fig.8)In allen Parametern zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Werte nach längerer Rifampicingabe.

Fig.8:
Pat.Nr.4:Medikation:Vor dem 1.Test Myambutol1.4,Neotebeno.6,Rifampicin o.6 jew.4 Tage,2 Tage vor Test abgesetzt.Vor dem 2.Test Tuberkulostatika in gleicher Dosierung 35 Tage,2 Tage vor Test ab.



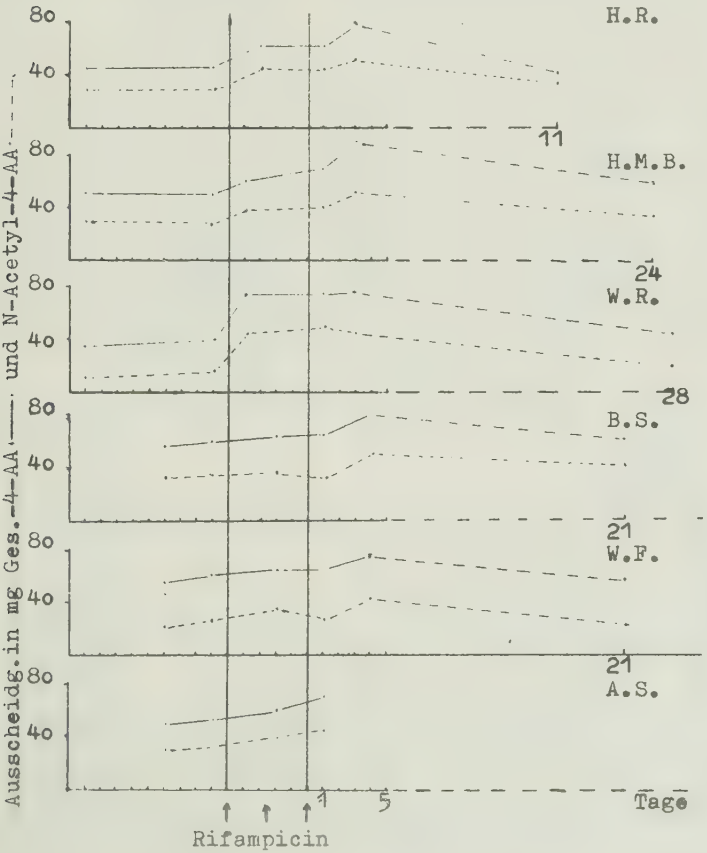



Führte man den Novalgintest an mit Rifampicin behandelten gesunden freiwilligen Probanden durch,so fand man nach Behandlungsbeginn nur in einem Fall einen nennenswerten Anstieg der Ausscheidungsrate.Nach Absetzen des Rifampicin stieg innerhalb von 3-4 Tagen die Ausscheidung um 50-80 % an.Nach 11 Tagen war die Ausscheidungsrate nahezu wieder auf den Ausgangswert,wie er auch vor der Behandlung zu finden war,zurückgegangen.

Fig.9: Die Steigerung des Novaminsulfonstoffwechsels in vivo nach der Gabe von Rifampicin(600 mg p.o.)



Tab.2: Zusammenstellung der Patienten

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klinischer Befund, Laborwerte, Diagnose der Leberhistologie, Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat. | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1<br>G.L.<br>II | weibl.<br>39 J.<br>72 kg | Alkohol.Leberschaden, komb.Mitralvitium. GOT: 25, GPT: 29 IE, Bili: 1,5 mg% gesamt, o,7 mg% direkt, γ-GT: 138 IE. Hist: Mittelschwere, überwiegend mitteltropfige unsystematisierte Leberverfettung mit geringer periportaler und herdförmiger feinstreifiger Fibrose der Leber. Med: Multibionta, Konakion 1o mg. | 111.o | o.743 | 53.5 | 38 |
| 2<br>S.D.<br>IV | weibl.<br>24 J.<br>34 kg | Prim.glutenind.Malabsorptionssyndrom. GOT: 22, GPT: 18 IE, Ges.-Bili: o,3 mg%, Serum-Albumin: 2,9 g%. Hist: Ziemlich schwere diffuse, überwiegend großtropfige Leberepithelverfettung mit geringer mesenchymaler Reaktion. Med: Ferropher 4o mg, Duogynon 1 Amp., Konakion 1o mg. | 7o.2 | o.368 | 12.5 | 42 |
| 3<br>T.I.<br>II | männl.<br>37 J.<br>66 kg | Virushepatitis. GOT: 14, GPT: 15 IE, Ges.-Bili: o,9 mg%, γ-GT: 57 IE, Hist: Subakute leichte bis mittelschwere Hepatitis vom Typ der Virushepatitis. Med: Laevoral 3x1, Konakion 1o mg. | 1o4.8 | o.925 | 61.o | 25 |
| 4a<br>B.T.<br>V | weibl.<br>41 J.<br>54 kg | Miliartuberkulose med. Lymphknoten, der Lunge und der Leber. GOT: 37, GPT: 17 IE, Bilir.: o,7 mg%, Hist: Vorliegen einer teils verkäsenden, teils produktiv granulierenden Tuberkulose der Leber. Med: Myambutol 1,4; Neoteben o.6; | 1.Test:<br>126.5 | o.633 | 34.2 | 57 |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat 2.Test | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 b | | Rifampicin o,6(diese Medikamente wurden 4 Tage vor dem 1.Test und 35 Tage lang vor dem 2.Test gegeben)sowie Dolviran 2x1 an 7 Tagen und Konakion 1o mg zu jeder BP. | 282,o | 1,53o | 82,5 | 57 |
| 5 H.H. II | weibl. 39 J. 7o kg | Zustand nach Virushepatitis.GOT:19,GPT:23 IE, BSP-Retention:8%,Bili:o,7 mg%,γ-GT:33 IE. Hist:leichte bis mittelschwere subakute Hepatitis.Med:Laevoral 3x1,Progadan 1/2,Konakion 1o mg | 135,9 | o,757 | 53,o | 6o |
| 6 C.K. III | männl. 5o J. 76 kg | Zustand nach ikter.Hepatitis.GOT:29,GPT:22 IE, BSP-Retention:14%,Bili:Ges.:1,1,direkt:o,5mg%, Hist:Mittelschwere subakute Hepatitis. Med:Laevoral 3x1,Konakion 1o mg. | 114,8 | o,514 | 39,o | 49 |
| 7 S.G. III | männl. 52 J. 74 kg | Hepatitis,Diabetes mell.GOT:36,GPT:82 IE, BSP-Retention:11%,Ges.-Bili:4,6,direkt:2,7mg%, γ-GT:212 IE.Hist:Ziemlich schwere akute bis subakute Hepatitis vom Typ der Virushepatitis mit geringen Zeichen einer intrahepatischen Cholestase.Med:Silubin ret.2x1,Konakion 1omg. | 92,1 | o,5o7 | 37,5 | 48 |
| 8 B.F. II | männl. 31 J. 79 kg | Alkohol.Leberverfettung.GOT:26,GPT:14 IE, Ges.-Bili:1,o,direkt:o,3 mg%,γ-GT:221 IE. Hist:Schwere diffuse Leberepithelverfettung Med:Konakion 1o mg. | 79,1 | o,62o | 49,o | 54 |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9<br>E.M.<br>II | weibl.<br>40 J.<br>57 kg | Virushepatitis.GOT:14,GPT:26 IE,BSP-Retention 4%,Bili:0,5 mg%,γ-GT:41 IE,Hist:mittelschwere subchron.Hepatitis vom Typ der Virushepatitis.Med:Laevoral 3x1,Konakion 10 mg. | 148.0 | 1.088 | 62.0 | 58 |
| 10<br>L.W.<br>I | männl.<br>49 J.<br>71 kg | Nutritiv-tox.Leberschaden,Anämie.GOT:14, GPT:6 IE,Bili:0,1 mg%,γ-GT:57 IE.Hist:kleinmitteltropfige Leberepithelverfettung.Med: Resoferix 3x1,Enzynorm 3x2,Konakion 10 mg. | 74.2 | 0.416 | 29.7 | 55 |
| 11<br>H.G.<br>II | männl.<br>37 J.<br>74 kg | Chron.Hepatitis mit Ikterus.GOT:17,GPT:10IE, Ges.-Bili:1,8;direkt:0,9 mg%,γ-GT:191 IE. Hist:Mittelschwere chron.Hepatitis mit mäßig schwerer periportaler Leberfibrose und starker intrahepatischer Cholestase. Med:Valium 10 1x1,Laevoral 3x1,Konakion 10mg. | 152.2 | 0.947 | 70.1 | 66 |
| 12<br>L.J.<br>I | männl.<br>43 J.<br>83 kg | Cholelithiasis,Hypotonie,Subacidität des Magensaftes.GOT:17,GPT:21 IE,Ges.-Bili:1,3; direkt:0,8 mg%.Hist:Lebergewebe mit fleckförm.Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen.Med:10 mg Konakion. | 91.5 | 0.534 | 43.0 | 70 |
| 13<br>H.P.<br>II | männl.<br>29 J.<br>85 kg | Eosinophile Meningitis,GOT:35,GPT:21 IE, γ-GT:22 IE,Hist:leichte herdförm.Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen.Med:Ø | 84.4 | 0.379 | 32.2 | 50 |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 14<br>K.K.<br>II | männl.<br>36 J.<br>76 kg | Alkohol.Leberschaden.GOT:3o,GPT:19 IE,Ges.-Bili:1,7;direkt:o,8 mg%,γ-GT:1o9 IE.Hist: Ziemlich schwere unsystematisierte überwiegend großtropfige Leberepithelverfettung mit geringgrad.chron.Hepatitis vom Typ der Alkoholhepatitis.Med:1o mg Konakion. | 119.1 | o.644 | 48.9 | 52 |
| 15<br>H.W.<br>I | männl.<br>33 J.<br>7o kg | Zustand nach Hepatitis.GOT:14,GPT:13 IE,Bili: o,3 mg%,γ-GT:191 IE,Hist:Zustand nach abgelaufener Virushepatitis mit kleinen Restknoten der Kupffer'schen Sternzellen.Med:Ripason 3x1, Konakion 1o mg. | 119.o | o.636 | 44.5 | 4o |
| 16<br>M.H.<br>I | männl.<br>33 J.<br>69 kg | Staphylokokkenosteomyelitis im Bereich des 5. LWK.GOT:7,GPT:9 1E,Bili:o,6 mg%,γ-GT:61 IE. Hist:Ziemlich schwere herdförmige mittelgroßtropfige Leberepithelverfettung und Schwellung sowie Proliferation der Kupffer'schen Sternzellen;Epitheloidzellknötchen im Bereich der Läppchen.Med:1o mg Konakion. | 187.5 | 1.o88 | 75.o | 33 |
| 17<br>B.E.<br>III | weibl.<br>2o J.<br>69 kg | Akute Hepatitis.GOT:7o,GPT:9o IE,Ges.-Bili: 1,4;direkt:o,8 mg%,γ-GT:191 IE.Hist:Portalfelder dicht rundzellig infiltiert.Proliferation der Sternzellen.Keine Cholestase. Schwere akute-subakute Hepatitis.Med:Laevoral 3x1,Multibionta,Konakion 1o mg. | 1o4.o | o.647 | 44.7 | 69 |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18<br>H.H.<br>II | weibl.<br>21 J.<br>57 kg | Subchron.Hepatitis.GOT:18,GPT:15 IE,BSP-Retention:4%,Bili:o,9 mg%,γ-GT:63 IE.Hist:Geringe bis mäßig schwere subakute - subchron. Hepatitis.Med:Laevoral 3x1,Konakion 1o mg. | 1o4.8 | o.965 | 55.o | 6o % |
| 19<br>S.R.<br>I | männl.<br>27 J.<br>73 kg | Subarachnoidalblutung,Verdacht eines cerebr. Gefäßwandaneurysma.GOT:17,GPT:6 IE,Bili:o,7 mg%,γ-GT:25 IE,Hist:Lebergewebe mit geringer bis mittelgradiger mittel-großtropfiger zentroacinärer Verfettung.Geringe Zeichen einer unspezifischen Parenchymreaktion.Ein kleiner Epitheloidzellknoten in einem der lobuli.Med:Vibramycin 1x1(11 Tage),Konakion. | 1o9.8 | o.587 | 42.8 | 47 % |
| 2o<br>B.U.<br>I | männl.<br>28 J.<br>75,5 kg | Alkoholsucht,Fettleber,Neurose.GOT:12,GPT:13 IE,BSP-Retention:7%,Bili:o,4 mg%,γ-GT:131 IE.Hist:Mitteltropfige Leberverfettung ohne cirrhot.Umbau.Med:Distraneurin 3x2(5 Tage lang),Laevogan 5oo ml,Konakion 1o mg. | 132.2 | o.789 | 59.6 | 54 % |
| 21<br>B.H.<br>II | weibl.<br>2o J.<br>69 kg | Zustand nach Virushepatitis.GOT:2o,GPT:27 IE, Bili:o,7 mg%.Hist:Leichte herdförm.unspez. reakt.Periportalentzündung,geringfüg.intrahepatische Cholestase,und vereinzelte eosinophile Zelluntergänge.Med:Laevoral 3x1,Multibionta ,Konakion 1o mg. | 91.2 | o.543 | 37.4 | 46 % |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin. Befund, Laborwerte, Diagnose der Leberhistologie, Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22<br>B.G.<br>II | männl.<br>25 J.<br>72 kg | Virushepatitis. GOT: 37, GPT: 3o IE, Bili: o,8 mg%, γ-GT: 111 IE. Hist: Geringe bis mittelschwere subakute-subchron. Hepatitis. Med: Laevoral 3x1, Multibionta, Konakion 1o mg. | 1o8.4 | o.784 | 56.4 | 5o |
| 23<br>C.T.<br>III | männl.<br>45 J.<br>88 kg | Hepatitis, frischer HW-Infarkt, Darmblutung unklarer Genese, reaktiver Erregungszustend ohne Anhalt auf cerebrales Anfallsleiden. GOT: 1o2 IE, GPT: 49 IE, BSP-Retention: 13%, Bili: o,6 mg%. Hist: Ziemlich schwere Hepatitis vom Typ der Alkoholhepatitis mit frischen Zelluntergängen. Med: Zentropil 3x1 (11 Tage), Valium 1o 3x1 (8Tage), Refobacin 3x 4o mg, Laevoral 3x1 Konakion 1o mg. | 112.2 | o.6o6 | 53.3 | 47 |
| 24<br>M.M.<br>II | weibl.<br>58 J.<br>59 kg | Virushepatitis, Pyelonephritis. GOT: 15, GPT: 18 IE, BSP-Retention: 4%, Bili: o,9 mg%, γ-GT: 85 IE. Hist: Subakute, geringfügig fortschwelende Virushepatitis. Med: Legalon 3x2, Redul 1x1, Laevoral 3x1, Konakion 1o mg. | 1o5.6 | o.695 | 41.o | 61 |
| 25<br>K.C.<br>II | weibl.<br>63 J.<br>82 kg | Virushepatitis. GOT: 1o, GPT: 12 IE, Ges.-Bili: 1,1; direkt: o,6 mg%, BSP-Retention: 18 mg%, γ-GT: 32 IE. Hist: Subakute Virushepatitis mit leichter herdförm. mitteltropfiger Leberepithelverfettung und mäßiger intrahep. Cholestase. Med: Novodigal 1x1 (32 Tage), Euglucon 2x1 (32 Tage, Laevoral 3x1, Konakion 1o mg. | 129.o | o.598 | 49.o | 42 |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat. | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26<br>P.S.<br>II | männl<br>36 J.<br>76 kg | Virushepatitis.GOT:3o,GPT:34 IE,BSP-Retention: 13%,Bili:o,8 mg%,γ-GT:46 IE.Hist:Subakute,bevorzugt in Portalfeldern noch mäßiggradig fortschwelende Hepatitis mit leichter herdförmiger mittel-großtropfiger Leberepithelverfettung.Med:Laevoral 3x1,Konakion 1o mg. | 149.o | o,994 | 75,5 | 49 |
| 27<br>J.W.<br>V | männl.<br>26 J.<br>64 kg | Offene cavernöse exsud.Lungen-Tbk,tuberkul. Meningitis,tox.Leberschaden durch Rifampicin. GOT:4o,GPT:77 IE,Bili:o,7 mg%,γ-GT:1oo IE. Hist:Schwellung und Proliferation der Kupfferschen Sternzellen vom Typ der unspez.Mesenchymreaktion,leichte mitteltropfige Leberverfettung.Med:Neoteben o,4(19 Tage),Rifampicin o,45(2o Tage),Streptomycin 1,o(16 Tage),Myambutol 1,6(2o Tage),Konakion 1o mg. | 155.7 | o.755 | 48.3 | 7o |
| 28<br>G.O.<br>V | männl.<br>63 J.<br>66 kg | Lungen-Tbk,chron.Hepatitis.GOT:9,GPT:9 IE, BSP-Retention:6%,Bili:o,4 mg%,γ-GT:57 IE. Hist:Mittelschwere chron Hepatitis mit starker periportaler Fibrose und beginnendem cirrhot.Umbau des Lebergewebes.Med:Myambutol 1,6;Rifampicin o,45;Gluronacid o,6;Streptomycin 1,o(jeweils 3o Tage),Laevoral 3x1,konakion 1o mg. | 15o.o | o.364 | 24.o | 66 |

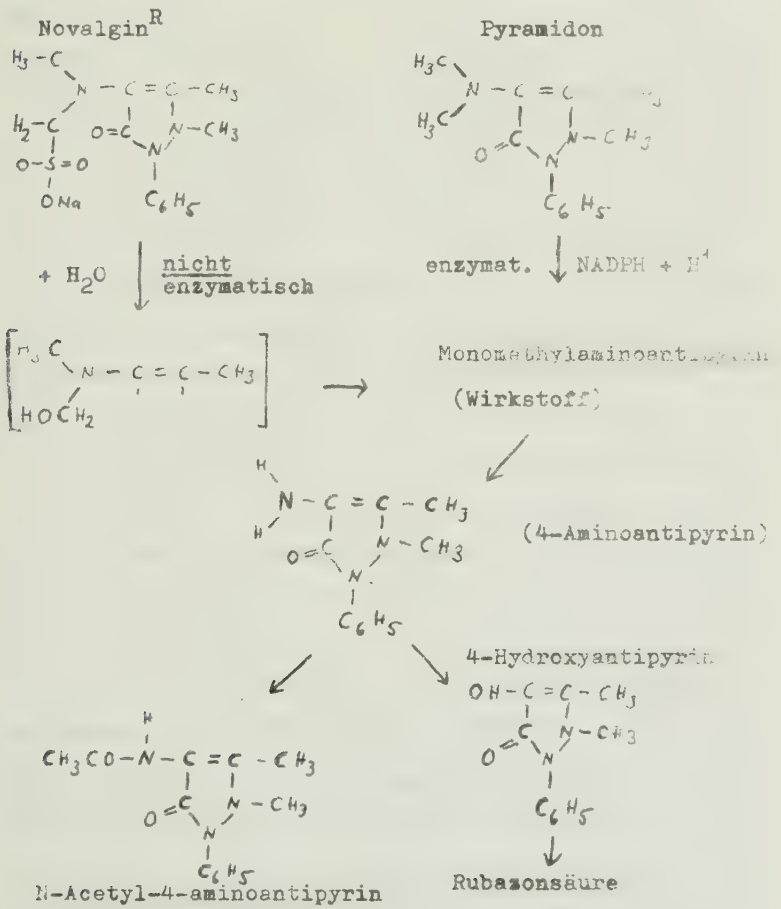
| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leberhistologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/g Kreat | Ges.4-AA mg/kg Kgw | Ges.4-AA mg/6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 29<br>K.K.<br>V | männl.<br>32 J.<br>62 kg | Chron.agressive Hepatitis,inaktiv-fibrot. Lungen-Tbk beider Oberlappen,Hämorrhiden. GOT:68,GPT:39 IE,Bili.gesamt:2,1;direkt: 1,2 mg%,γ-GT:666 IE.Hist:Mittelschwere,chron. aggressive Hepatitis.Med:Myambutol 1,2;Rifampicin o,45(jeweils 16 Tage),Laevoral 3x1, Konakion 1o mg. | 119.o | o.612 | 37.9 | 67 |
| 3o<br>H.F.<br>IV | männl.<br>27 J.<br>63 kg | Mononucleose,Begleithepatitis.GOT:55,GPT:98 IE Ges.-Bili:5,6;direkt:4,3 mg%,γ-GT:212 IE. Hist:Ziemlich schwere Hepatitis bei Mononucleosis infektiosa mit schwerer intrahepat. Cholestase.Med:Konakion 1o mg. | 61.4 | o.566 | 35.6 | 56 |
| 31<br>S.E.<br>IV | männl.<br>36 J.<br>81 kg | Chron.Hepatitis.GOT:97,GPT:34 IE,Ges.-Bili: 4,3;direkt:2,2 mg%,γ-GT:213 IE.Hist:Schwere chron.aggressive Hepatitis mit herdförmiger mittel-großtropfiger Verfettung des Leberrestgewebes.Med:Laevoral 3x1,Konakion 1o mg | 4o.9 | o.351 | 28.6 | 49 |
| 32<br>F.H.<br>IV | männl.<br>14 J.<br>63 kg | Virushepatitis.GOT:3o5,GPT:235 IE,Ges.-Bili: 3,4;direkt:1,8 mg%,γ-GT:114 IE.Hist:Ziemlich schwere subakute unspezifische Hepatitis.Med: Decortin H 11 mg,Konakion 1o mg. | 76.2 | o.691 | 42,5 | 5o |

| Pat. Nr. Gruppe | Geschl. Alter Gewicht | Klin.Befund,Laborwerte,Diagnose der Leber-histologie,Art und Dauer der Therapie | Ges.4-AA mg/ g Kreat | Ges.4-AA mg/ kg Kgw | Ges.4-AA mg/ 6 h | Acetylierung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 L.G. IV | männl. 65 J. 63 kg | Serumhepatitis mit Verdacht auf Cirrhose. GOT:1o1,GPT:51 IE,Ges.-Bili:2,1;direkt:1,4 mg% γ-GT:466 IE.Hist:Schwere,chron aggressive Hepatitis mit fortgeschrittener periportaler und streifiger interlobulärer Fibrose der Leber,wahrscheinlich schon mit cirrhot.Umbau. Med:Rekawan 3x1,Laevoral 3x1,Konakion 1o mg | 47.7 | o.461 | 26.6 | 38 |
| 34 S.E. IV | männl. 21 J. 53 kg | Benigne,rezidivierende Cholestase.GOT:11,GPT: 5 IE,Ges.-Bili:33,5;direkt:26,o mg%BSP-Retention:55%,γ-GT:37 IE.Leberblindpunktion war wegen des Bilirubins nicht möglich.Med:Bisolvon 3x2o Tr. | 47.6 | o.378 | 2o.o | 43 |
| | | | | | | |

## Diskussion

Novaminsulfon, dem Pyramidon sehr ähnlich, wird wie folgt abgebaut (Brodie u. Axelrod, 1950):

Fig. 1o:




In der vorliegenden Arbeit wurde das 4-Aminoantipyrin und das N-Acetyl-4-aminoantipyrin bestimmt. Es erhebt

sich nun die Frage, ob die Ausscheidung dieser beiden Metaboliten relevant für die Ausscheidung sämtlicher Pyramidonmetaboliten ist. Halberkann und Frettwurst(1950) zeigten, daß 52 % der Pyramidonausscheidungsprodukte im 72-Stunden-Urin aus 4-Aminoantipyrin(23%)und N-Acetyl-4-aminoantipyrin(29%)bestehen. Der Rest kommt als 4-Hydroxyantipyrin in freier und glucuronierter Form sowie als Rubazonsäure zur Ausscheidung. Nach Brodie(1950)kommen etwa 50 % des verabreichten Pyramidons in der 72-Stundenausscheidung in Form dieser beiden Metaboliten bei einer Plasmahalbwertzeit von 10 Stunden vor. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch nur etwa 5% des applizierten Novalgins$^{R}$ im 6-Stunden-Urin als 4-Aminoantipyrin und N-Acetyl-4-aminoantipyrin gefunden. Ähnliche Mengen wiesen auch Faust u. Jäkel(1970) in der 6-Stunden-Fraktion nach.

In der Arbeit von Faust u. Jäkel(1971)werden Überlegungen über die Dauer des Sammelvorgangs angestellt. Es erscheint wichtig, den Urin über eine gewisse Zeit zu sammeln, um eine möglichst große Menge von Ausscheidungsprodukten zu erhalten, andrerseits besteht die Gefahr, daß dann aus dem 4-Aminoantipyrin andere Folgemetaboliten entstehen, die mit der hier verwendeten Methode nicht mehr nachzuweisen sind. So erschienen 6 Stunden als günstigste Sammeldauer für die Bestimmung der Pyramidonmetaboliten, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

Um zu vermeiden, daß eventuelle Unregelmäßigkeiten bei der Flüssigkeitszufuhr und Fehler beim Sammeln des Urins die Ausscheidungsquoten verfälschen, schien es ratsam, die

ermittelte Menge der Metaboliten im Urin auf eine Substanz zu beziehen,die in der Lage ist,eine Aussage über die Nierenleistung zu machen.So erschien es günstig,die gemessene Menge der Metaboliten auf Kreatinin zu beziehen,das aus derslben Urinprobe der Versuchspersonen bestimmt wurde.

Ebenso wurde die ausgeschiedene Menge der Pyramidonmetaboliten auf das Körpergewicht der entsprechenden Probanden bezogen,da die Dosis Novalgin$^{R}$ beim Test auch gewichtsabhängig injiziert worden war.

Die exakteste Aussage über die Metabolisierung scheint aber der Bezug der gemessenen Metabolitenrate auf Kreatinin geben zu können,denn neben der Nierenleistung geht ja auch das Körpergewicht(Muskelmasse)in die Bestimmung ein.

Bei der Rifampicinstudie wurden bei jedem der 6 Versuchspersonen vor der Rifampicingabe zweimal die Ausscheidung der Pyramidonmetaboliten bestimmt.Die dort ermittelten Werte(s.Fig.9)ergeben eine gute Reproduzierbarkeit des Novalgintests.

Die Variationsbreiten bei Betrachtungen über den Stoffwechsel von Arzneimitteln differieren erheblich.Liebenschütz(1964)untersuchte die Ausscheidung der Pyramidonmetaboliten bei Patienten mit Barbituratvergiftungen und erhielt bei 13 Personen Variationsbreiten von etwa 2o %. Vesell(1971)fand bei seinen genetischen Untersuchungen bei eineiigen Zwillingen Streuungen der Plasmahalbwertzeit von Phenylbutazon von 5 %,während zweieiige Zwillin-

ge 3o %,jeweils bei 14 Versuchspersonen,zeigten.Ebenfalls 3o % Variation fand derselbe Autor(1971)bei Untersuchungen über die Plasmahalbwertzeit von Antipyrin vor und nach Zufuhr von Äthanol(n=6).O'Malley u.a.(1971)erhielt bei Untersuchungen über die Altersabhängigkeit im Arzneimittelstoffwechsel bei 16 geriatrischen Fällen Variationsbreiten von 3o %.Streuungen von 2o % fand derselbe Autor(1973) bei Patienten,die mit Antidepressiva behandelt wurden. Paust u.Jäkel(197o)fanden beim Novalgintest Variationsbreiten von 18 % bei 6 Personen.In der vorliegenden Arbeit liegt die Streuung,es wurden hier nur die Werte der Gruppe "Normalausscheider" benutzt,bei 17 % für das auf Kreatinin bezogene Gesamtaminoantipyrin(n= 24).

Es erhob sich nun die Frage,ob man durch die Bestimmung des Metabolismus eines Arzneimittels auf die Funktion der Leber als Fremdstoffe entgiftendes Organ Rückschlüsse ziehen kann.

Schoene u.a.(1971)beschrieb eine Verminderung des Gehalts an Cytochrom P-45o auf 5o % des Kontrollwerts bei schweren Leberschädigungen.Dabei war bei leichter oder mittelschwerer Schädigung(Hepatitis) der Gehalt an P-45o nicht signifikant verändert.Die Befunde dieser Arbeit zeigen ähnliche Ergebnisse.Wagner(197o)fand hingegen schon bei leichteren Lebererkrankungen eine Zunahme der Aminopyrinhalbwertzeit im Serum.Brodieu.a.(1959) aber sowie Held u.a.(1969)fanden nur in einigen Fällen bei sc wersten Leberschäden eine deutlich erkennbare Reduzierung des Arzneimittelabbaus.Fouts(1963)berichtete über eine Abnahme der Aktivitäten der arzneimittelabbauenden mikrosomalen Enzyme bei hungernden Mäusen.Die Patientin

Nr.2,die an einem Malabsorptionssyndrom litt-das Serumalbumin betrug bei dieser Patientin nur 2,9 g%-zeigte sowohl reduzierte Ausscheidungsraten als auch verminderte Enzymaktivitäten.Ebenso war bei Patienten,die einen schwereren Leberschaden hatten,die Metabolisierung signifikant eingeschränkt(Patienten der Gruppe 4).

Die Korrelation zwischen der in vivo bestimmten Metabolisierung von Novaminsulfon und der in vitro ermittelten Aktivität einiger Fremdstoffe metabolisierender Enzyme zeigt im Falle der Cytochrom-C-Reduktase und der p-Nitroanisoldemethylierung eine statistisch ausreichende Korrelierung,allerdings nur,wenn man die gemessene Ausscheidung der Pyramidonmetaboliten auf Kreatinin oder die im Test injizierte Dosis bezieht.Auch Nelson u.a. (1971)fanden bei vergleichenden Untersuchungen in vitro statistisch relevante Korrelation zwischen der Demethylierung von Aminopyrin und der Aktivität der NADPH-Cytochrom-C-Reduktase.Darby(1972)allerdings fand keine Korrelation zwischen in vivo und in vitro Abbau von Tolbutamid bei Hunden.

So erscheint es doch möglich,anhand der Bestimmung der Metabolisierungsrate eines Medikaments Rückschlüsse auf die allgemeine Fähigkeit,Arzneimittel abzubauen,zu ziehen.Umgekehrt kann man auch aus der in vitro bestimmten Aktivität der Fremdstoffe abbauenden Enzyme Rückschlüsse auf den Metabolismus in vivo ziehen.Folglich kann der Novalgintest,als ein den Patienten wenig belastender Test,Aussagen über die Fähigkeit beispielsweise eines Leberkranken,Arzneimittel normal oder verlangsamt abzubauen,machen.Nur sollte man die im Urin gemessenen Wer-

te auf eine Substanz wie Kreatinin,die Aussagen über Nierenleistung und ungefähr auch über das Körpergewicht der zu untersuchenden Person geben kann,beziehen.

Es ist bekannt,daß manche Medikamente die Aktivität des Arzneimittelstoffwechsels stimulieren(Induktion), was an dem Abbau und der Ausscheidung anderer Medikamente kontrolliert werden kann(Remmer,1972).

Conney u.a.(1960)konten feststellen,daß bei Luminalbehandlung junger Ratten das Lebergewicht sowie die Leber-und MikrosomenProteine zunahmen und führten diese Beobachtung auf eine Enzymvermehrung in der Leber zurück.Remmer(1959)fand ebenfalls einen Anstieg des Proteins in der mikrosomalen Fraktion der Leberzelle nach Luminalbehandlung,allerdings erst nach einem Anstieg der mikrosomalen Enzymaktivität.Elektronenoptische Untersuchungen ergaben,daß die als Mikrosomen bekannten bläschenförmigen Strukturen Artefakte sind, die sich beim Homogenisieren der Leberzellen aus den zerfallenden Membranen des endoplasmatischen Retikulums und den Ribosomen bilden oder frei vorkommen(Palade u. Siekevitz,1956).Elektronenmikroskopische Bilder zeigten,daß Ratten und Kaninchen,die mit luminal behandelt wurden,eine beträchtliche Neubildung der glatten Membranen,die nicht mit Ribosomen besetzt sind,zeigen.In der spezifisch leichteren Mikrosomenfraktion,die den ungranulierten Membranen entspricht,konnte ein Anstieg auf das Doppelte bis Dreifache nachgewiesen werden,während man in der spezifisch schwereren Fraktion,die den granu-

lierten Membranen entspricht,keinen signifikanten Anstieg des Protein-und des Lipidgehaltes beobachten konte(Remmer u.Merker,1963).Daraus folgt,daß die beschleunigte Oxydation des Pyramidons nach Luminalgabe bei Ratten auf eine echte Enzymvermehrung schließen läßt,die allerdings reversibel ist(Liebenschütz,1963).

Ein Medikament,das auch induzierend wirkt,ist das Tuberkulostatikum Rifampicin.Jezequel u.a.(1971)beobachteten bei elektronenoptischen Untersuchungen von Leberbiopsiematerial sowohl bei Meerschweinchen als auch bei Menschen eine deutliche Vermehrung der glatten Membranen schon nach zweitägiger Behandlung mit Rifampicin. Michot(1970)berichtete,daß bei 18 mit Acenocumarol einem Antikoagulans,behandelten Patienten,die zugleich Rifampicin erhielten,ein signifikanter Mehrverbrauch von Antikoagulantien nachgewiesen werden konnte.Das läßt auf eine Induktion des Metabolismus des Acenocumarols durch Rifampicin schließen.

Diese Ergebnisse werden durch die Untersuchungen an Patienten,die mit Rifampicin behandelt wurden,bestätigt. Die Patientin Nr.4 zeigte nach längerer Behandlung sogar eine Steigerung des Novalginabbaus um 125 %.Teilweise noch wesentlichere Induktionserscheinungen zeigte der in-vitro-Metabolismus.Obwohl auch vor dem ersten Test mit Rifampicin behandelt wurde,fand sich noch eine normale Ausscheidung und bis auf den erhöhten Gehalt an P-450 auch normale Enzymaktivitäten.Das mag daran gelegen haben, daß erst 4 Tage lang antituberkulös behandelt wurde(s. weitere Betrachtungen über Rifampicin).Der Pat.Nr.29 litt

an chronisch aggressiver Hepatitis,hatte einen erneuten Schub und wies u.a.eine Erhöhung der v-GT von 666 IE auf. Bei diesem sicher schwergradigen Leberschaden lag der Wert noch im Bereich der "Normalausscheider",was hier deutlich für eine Induktion spricht.Diese Induktion zeigt sich für die ganze Gruppe 5 in der Fig.3.

Bei der Rifampicinstudie mit den freiwilligen Probanden läßt sich ein deutlicher Anstieg der Metabolisierung erst nach Absetzen des Rifampicins feststellen.Dieses Phänomen,man könnte es "gebremste Induktion"nennen, kann man sich damit erklären,daß Rifampicin eine größere Affinität zu den Fremdstoffe abbauenden Enzymen als Novaminsulfon hat.Nelson u.a.(1971)beschrieben einen $K_m$-Wert von annähernd 3-5 nM für Aminopyrin bei der oxydativen Demethylierung an den Lebermikrosomen beim Menschen.Das bedeutet eine geringe Substratspezifität der mikrosomalen Enzyme für Aminopyrin.wenn nun die Substratspezifität für Rifampicin höher wäre,könnte Rifampicin als kompetitiver Hemmer das Aminopyrin von der Bindung an diese Enzyme verdrängen und so zunächst die Metabolisierung von Aminopyrin gering halten,so daß die Enzyminduktion anfangs nicht zur Wirkung kommt.Furesz(197o)fand, daß Rifampicin noch 24 Stunden nach Applikation in der Leber von Ratten nachzuweisen war,obwohl es aus dem Serum schon völlig eliminiert war .Das kann die Tatsache erklären,daß die Induktion der mikrosomalen Enzyme erst 72-96 Stunden nach Absetzen von Rifampicin ganz wirksam wird.Erst nachdem Rifampicin ganz aus der Leber verschwunden ist,kann die Induktion der mikrosomalen Enzyme

durch dieses Antibiotikum zu einem schnelleren Abbau des Novaminsulfons führen.

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von verschiedenen Beeinflussungen des Abbaus eines Medikaments beschrieben. Danach ergibt sich folgendes:

1.

Bei schweren Leberschädigungen werden Fremdstoffe verlangsamt abgebaut. Daher muß die Gefahr einer Kumulierung von Medikamenten bei der Therapie solcher Fälle berücksichtigt werden.

2.

Einiger Medikamente können die Aktivität der Leberenzyme im Sinne einer Induktion beeinflusse. Die Gabe von Rifampicin führt zu einer solchen Induktion. Dabei wird während der Rifampicingabe die Aktivität der Fremdstoffe metabolisierenden Leberenzyme im Sinne einer kompetitiven Hemmung beeinflußt. Nach Absetzen von Rifampicin kommt die Induktion der Enzymaktivitäten voll zur Geltung.

3.

Es wurde ein Test verwendet, der ohne große Belastung der Patienten eine Aussage über die Entgiftungskapazität der Leber machen kann. und es konnte festgestellt werden, daß dieser Test, wenn man seine Ergebnisse auf einen Parameter, der die Nierenleistung berücksichtigt, bezieht, auch eine Aussage über die Aktivitäten der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leber machen kann.

Literatur

1. Axelrod,J.: The enzymatic deamination of amphetamine(Benzedrine)J.biol.Chem.214,753(1955)

2. Brodie,B.B.and J.Axelrod: The Fate of Aminopyrine(Pyramidon)in Man and Methods for the estimation of Aminopyrine and its Metabolites in Biological Materials.J.Pharmakol. exp.Ther.99,171(1950)

3. Brodie,B.B.,Burns,J.J.and M.Weiner: Metabolism of drugs in subjects with Laennec's cirrhosis.Med.exp.1,290-2 (1959).

4. Conney,A.H.,Davison,C.,Gastel,R.and J.J.Burns: Adaptive Increases in Drug-Metabolising Enzymes Induced by Phenobarbital and Other Drugs.J.Pharmakol.exp.Ther.130,1(1960)

5. Darby,F.J.: mündl.Mitteilung auf dem 7.Kongress der EASL Arnheim,1972.

6. Estabrook,R.W.,A.Hildebrandt,H.Remmer,J.B.Schenkman, O.Rosenthal and D.Y.Cooper: The Role of Cytochrome P-450 in mikrosomal mixed function oxydation reactions.In: Biochemie des Sauerstoffes,Kap.5,S.142,Springer,1968.

7. Fouts,J.R.: Metabolism of Drugs.Ann.N.Y.Acad.Sci.104, 875-80(1963).

8. Furesz,S.: Chemical and Biological Properties of Rifampicin.Antibiotica et Chemotherapia.16,316-51(1970).

9. Halberkann,J. und Frettwurst,F.J.: Stoffwechselprodukte des Pyramidons und verwandter Verbindungen beim Menschen.Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.285,97(1950).

10. Held,H.,v.Oldershausen,H.F.: Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepatopathien und Arzneimittelsucht.Klin.Wschr.47,78-80(1969).

11. Held,H.,v.Oldershausen,H.F.und H.Remmer:Der Abbau von Pentobarbital bei Leberschäden.Klin.Wschr.48,565-7(1970)

12. Honjo,T.and Netter,K.J.:The Inhibition of the Demethylation of Antipyrin in Vivo and in Vitro by Disulfiram.Biochem.Pharmakol.18,2681(1969).

13. Jezequel,A.M.,Orlandi,F.and T.Tenconi:Changes of the smooth endoplasmatic retikulum induced by rifampicin in hman and guinea-pig hepatocytes.Gut.12,984-87(1971)

14. Liebenschutz,H.W.:Dissertation 1963

15. Lichot,G.:Mehrverbrauch von Antikoagulantien bei Rifamycingabe.Schweiz.Med.Wschr.583-6(1970)

16. Nelson,E.B.,Raj,I.P.,Belfi,K.J.and B.S.Masters:Oxydative Drug Metabolism in Human Liver Mikrosomes.J.Pharmakol.exp.Ther.178,No.3,560-8(1971).

17. O'Malley,K.,Stevenson,I.H.,Crooks,J.:Drug metabolism in a geriatric population.Clin.Sci.41:6P(1971).

18. O'Malley,K.,Browning,M.,Stevenson,I.et al.:Stimulation of drug metabolism in man by tricyclic antidepressants Eur.J.Clin.Pharmakol.6,102-6(1973).

19. Palade and Siekevitz,P.:Liver Mikrosomes,an Integrated Morphological and Biological Study.J.Biophys.Biochem. Cytol.2,171,1956.

20. Paust,U.,Jäkel,D.und O.Schrappe:Orientierende Untersuchungen über die Aktivierung Fremdstoffe abbauender Enzyme durch fortgesetzte Psychpharmakatherapie.Klin. Wschr.48,703-5(1970).

21. Paust,U.:Dissertation 1971.

22. Remmer,H.: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entgiftung von Evipan und Thiopental bei Ratten. Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 233, 184, (1958).

23. Remmer,H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka unter dem Einfluß von Luminal. Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 235, 279 (1959).

24. Remmer,H.: Induction of Drug Metabolizing Enzyme System in the Liver. Europ. J. clin. Pharmakol. 5, 116 (1972).

25. Remmer,H. und H.J. Merker: Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischen Retikulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Luminal. Klin. Wschr. 41, 276 (1963).

26. Schoene,B., Fleischmann,R.A. and H. Remmer: Determination of Drug Metabolizing Enzymes in Needle Biopsies of Human Liver. Europ. J. clin. Pharmakol. 4, 65-73 (1972).

27. Statistisches Bundesamt: Jahresbericht des Ministeriums für Gesundheit (1971).

28. Vesell,E.S., Passananti,G.T., Greene,F.E. and J.G. Page: Genetic Control of Drug Levels and the Induction of Drug Metabolizing Enzymes in Man. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 179, 752-73 (1971).

29. Vesell,E.S.: Increase of Antipyrine Oxydation after the Treatment with Ethanol. Clin. Pharmakol. Ther. 12, 192-201 (1971).

30. Wagner,K., G. Schneider, D. Leutke, W. Schimmelpfennig, D. Theuer und L. Heinemann: Zur Pharmakokinetik bei chronischen Hepatitiden. Deutsch. Gesunheitsw. 24, 1109-14 (1970).

## Lebenslauf

Am 12. März 1949 wurde ich, Wolfgang-Christian Reid, als Sohn des Arztes Dr. Herbert Reid und seiner Ehefrau Dr. Irmgard, geb. Schweinfurth in Neustadt/Holstein geboren. Im Juni 1967 legte ich am Katharineum in Lübeck die Reifeprüfung ab. Nach einem Semester Biologiestudium an der Universität Kiel begann ich 1968 mit dem Medizinstudium an der Universität Göttingen. Dort bestand ich 1970 das Physikum. 1971 ging ich für 2 Semester meines klinischen Studiums nach Tübingen. 1972 kehrte ich nach Göttingen zurück und beendete am 8.12.73 meine Studienzeit mit dem Staatsexamen. Nach der Zeit als Medizinalassistent erhielt ich am 5.5.75 die Approbation als Arzt.
Anfang 1972 begann ich mit dem experimentellen Teil der vorliegenden Dissertation im Toxikologischen Institut der Universität Tübingen.